ÜBER

CARCINOMATÖSE LEBERCIRRHOSE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

VON

HERMANN HÖLKER

AUS

SOEST in Westfalen.

Freiburg i. Br.
Buchdruckerei von Hch. Epstein.
1898.

Der Decan:
Prof. Dr. Thomas.

Der Referent:
Geh. Hofrath Prof. Dr. Ziegler.

Dem Andenken seiner Eltern und seinem einzigen Onkel.

Virchow hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass die Leber, so häufig sie secundär ergriffen würde, so selten primär carcinomatös entarte, — wie umgekehrt manche Organe, z. B. der Magen, primär sehr häufig, secundär sehr selten erkrankten.

Die Seltenheit primärer Leberkrebse geht so weit, dass eine Zeitlang die Meinung herrschte, alle derartig beschriebenen Fälle beruhten nur auf einem Übersehen des primären Tumors an anderer Stelle.

Um diesem Einwande zu begegnen, muss man in der That bei Lebercarcinom sorgfältig alle anderen Organe nach einem etwaigen Krebsherde untersuchen, oder sonst sichere Zeichen für die primäre Entstehung in der Leber an Ort und Stelle haben, wie dieses beide dann auch thatsächlich bei einer Reihe in der Litteratur bekannten Fällen geschehen ist.

Zur Sichtung aller dieser primären Leberkrebse nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten empfiehlt es sich, der Einteilung zu folgen, die von Hanot und Gilbert[1]) vorgeschlagen ist.

---

[1]) Hanot et Gilbert, Etudes sur les maladies du foie Paris 1888.

Sie geben drei Hauptgruppen an:

1) Cancer massif, der in einem oder doch nur wenigen Geschwulstknoten auftritt,
2) Cancer nodulaire, bei dem die Knoten zahlreicher erscheinen, vielleicht durch einfache Metastasen von einem primären Knoten aus und
3) Cancer avec cirrhose, dessen Name durch ein eigentümliches, aber verhältnissmässig häufig beobachtetes Zusammentreffen einer epithelialen Neubildung mit gleichzeitiger cirrhotischer Verhärtung des Lebergewebes gerechtfertigt wird.

Ziegler[1]) fügt diesen drei Typen noch eine vierte Art von Krebs hinzu, der aus multiplen Knoten besteht, die sich vom periportalen Bindegewebe aus entwickeln und in das benachbarte Lebergewebe einbrechen.

Von der dritten Art des primären Leberkrebses, dem cancer avec cirrhose soll in dieser Arbeit die Rede sein. Der als cirrhotischer Krebs bezeichnete Typus umfasst im Wesentlichen die vorher von Relsch und Riener[2]) als Adenom bezeichneten primären epithelialen Neubildungen der Leber; da sich aber der Begriff cancer avec cirrhose und Adenom — letzterer umfasst auch die freilich seltenen adenomatösen Neubildungen ohne

---

[1]) Ziegler, Lehrbuch der spec. pathol. Anatomie 1895.

[2]) Relsch et Riener, Archives de physiologie normale et pathologique 1876.

Cirrhose — nicht vollständig decken, herrscht in der Litteratur eine grosse Verschiedenheit in Bezug auf die Klassifikation.

Siegenbeck van Heukelom hat das Verdienst, in seiner noch des öfteren zu erwähnenden Arbeit über Adeno-Carcinom mit Cirrhose, die ihm zugängliche Litteratur gesichtet zu haben. So scheidet er, weil die Cirrhose fehlt, aus drei Beobachtungen von Lancereaux, sodann die Fälle von Giesbers, Mahomed, Greenish, Birch-Hirschfeld, Wulf-Schüppel, Willigk, Paulowski, Dubrac, Laveran, Griesinger. Ferner verwirft er zwei weitere Fälle von Lanceraux und Beobachtungen von Vulpan, Friedrich, Mahomed, Hanot, Brigidi, Jungmann, Ball, Fowler, Saller, Pilliet, Williams, die alle zu mangelhaft oder unvollständig beschrieben sind, um sie mit Sicherheit unter unser Thema einordnen zu können.

Auf der anderen Seite müssen hinwiederum hinzugerechnet werden das von Simmonds[1]) als multiples Adenom bezeichnete drüsenartige Neugebilde, ferner die Leberadenome von Kelsch und Kiener[2]) und von Sabourin[3]) und auf der anderen Seite die als reines

---

[1]) Simmonds Knotige Hyperplasie und Adenom der Leber Deutsch. Arch. f. klin. Medicin Bd. 34, 1884.

[2]) siehe oben.

[3]) C. Sabourin, Essai sur l'Adenome du foie 1881.

Carcinom von Weigert[1]) und Lancereaux[2]) beschriebenen Fälle, von denen allen später noch die Rede sein wird.

Bevor wir nun zur Arbeit Heukeloms und zu den von ihm gesammelten Fällen übergehen, wollen wir in Kürze die ersten Arbeiten über die Histogense des Leberkrebses rekapituliren, da sie von Heukelom nicht erwähnt worden sind. Es handelt sich jedesmal um Krebs bei durch pathologische Bindegewebsindurationen veränderten Lebern.

Perls[3]) fand, dass die krebsige Neubildung dadurch eingeleitet wurde, dass die Bindegewebswucherung unregelmässige Zellenhaufen oder selbst einzelne Zellen der Leber abschnürte; diese abgeschnürten Teile werden dann, wie Perls sich ausdrückt, einfach infolge der „Einsargung“ oder unter gleichzeitiger Wirkung eines „inficierenden oder disponierenden Stoffes“ zu Carcinomzellen umgebildet.

Die Gallenwege waren selbst in der Mitte der carcinomatösen Leber fast ganz intact geblieben, und so konnte Perls eine Beteiligung der Gallengänge an der Carcinombildung in seinem Falle nicht beobachten, obgleich auch dieser Punkt von anderen, zuerst von Naunyn[4]) hervorgehoben wird; letzterer legt geradezu

---

[1]) Weigert, Prim. Lebercarcinom, Virch. Arch. Bd. 67, 1876.

[2]) Lancereaux, Gazette médicale de Paris 1868.

[3]) Perls, Ueber Leberkrebs Virch. Arch. Bd. 56, 1872.

[4]) Naunyn, Entwicklung der Leberkrebse, Reichert und Du Bois-Reymond Archiv 1866.

den Hauptwert auf die Wucherung innerhalb der Gallengänge und nimmt die Beteiligung von Leberzellen an der Wucherung nur als wahrscheinlich, aber noch nicht als sicher an.

Die feineren Verhältnisse der Umwandlung der Leberzellen schildert dann Fetzner[1]) genauer: „Durch Hypertrophie und Vermehrung der Leberzellen, durch Verschmelzung der letzteren zu grösseren Protoplasmaklumpen und durch neue Gruppirung des Protoplasmas um Kerne herum, die vermutlich von den Leberzellenkernen abstammen, aber in ungleich grösserer Anzahl als letztere vorhanden sind.“ Nach Perls gestalteten sich die Leberzellen einfacher „unter Vergrösserung ihres Kernes und Aufhebung des stark körnig getrübten Zellinhaltes zu Zellen des Neoplasmas um“.

Wir kommen jetzt zu der schon mehrfach erwähnten Arbeit von Heukelom. Im Ganzen finden wir dort 31 von ihm gesammelte Fälle, zu denen noch drei eigene Beobachtungen hinzukommen, tabellarisch geordnet, ohne dass dabei, wie Heukelom selbst betont, die Tabelle Anspruch auf Vollständigkeit habe.

Bei Folgenden sind diese gesammelten Fälle zu finden:

1) Murchison, Transactions of the Pathological Society of London 1862, Vol. XIII.

---

[1]) Fetzner, Beiträge zur Histologie d. L. Kr. Ing.-Diss. Tübingen 1868.

2 u. 3) Lancereaux, Gazette médicale de Paris 1868.
4 u. 5) Kelsch und Kiener, Archives de phys. norm et patholog. 1876.
6 u. 7) C. Weigert, Virch. Arch. Bd. 67.
8) Delaunay, Progrès medical 1876.
9—11) Hilton Fagge, Transactions of the Pathol. Society of London 1877.
12) L. Dubar, Bulletin de la Société anat. de Paris 1879.
13—15) C. Sabourin, Essai sur l'adenome du foie 1881.
16) Sevestre, Cirrhose avec l'adenome hépatique in Union médicale 1882.
17) Merklen, Revue de médicine 1883.
18) Simmonds, Deutsches Archiv für klinische Medicin 1884.
19) Brissand, Archives générales de médicine 1885.
20) Blocg, Bulletin de la Société anatom. de Paris 1885.
21—28) Hanot et Gilbert, Etudes sur les maladies du foie Paris 1888.
29) Babes, Observations sur le cancer primitif du foie in Archives romaines de méd. et de chir. 1888.
30 u. 31) Bonome, Archivio per le scienze mediche 1889.

Der Inhalt der Tabelle lässt sich im Ganzen ziemlich gut zusammenfassen. Wir haben es zu thun mit fast ausschliesslich männlichen Kranken über 40 Jahre, sehr

selten mit hohem Alter über 60 Jahre. Der Verlauf ist, immer vom ersten Krankheitstage an gerechnet, ein kurzer. Ascites fehlt nur in einem Falle, Jcterus ist in der Mehrzahl der Fälle vorhanden. Die Leber ist selten auffallend vergrössert, aber auch uur in wenig Fällen verkleinert. Die Neubildungen sind multipel von adenocarcinomatösem Bau bei stets vorhandener, und, soweit beobachtet wurde, auch annulärer Cirrhose. Die Gallengänge sind grösstenteils mehr oder weniger stark vermehrt; carcinomatöse Thromben [1]) finden sich in mehr als zweidrittel Fällen in der Vena portae und Vena hepatica, Metastasen ausserhalb der Leber dagegen nur in einem Fünftel sämmtlicher Fälle.

Die beiden Beobachtungen von Bonome erregen bei H. einigermassen Bedenken, ob sie mit Recht in die Tabelle gehören, da sie, ausser kleinen Mängeln, so auffallend an Geschlecht und Alter der Kranken abweichen. Sehr interessant ist es da, dass es sich auch in unserem, später noch zu beschreibendem Falle um eine weibliche Person und ebenso um ein Alter von nur 37 Jahren handelt.

Im Folgenden sollen zunächst von den von Heukelom nur in der Tabelle aufgezählten Fällen einige der bemerkenswerthesten in Kürze besprochen werden, bevor wir zu den Beobachtungen Heukeloms selbst übergehen.

---

[1]) Der Ausdruck „Thrombus“ hier wie vielfach in der einschlägigen Litteratur gebraucht, obgleich es sich keineswegs um Blutbestandteile handelt.

Hierzu eignen sich wohl gut die beiden von Weigert mitgeteilten Fälle, die von ihm nur als Carcinom angegeben werden, und die Beobachtung von Simmonds, bei der es sich um einen ausserordentlich rapiden Verlauf von nur vier Wochen handelt.

Der besseren Übersicht halber wollen wir den Stoff so ordnen, dass wir nach Mitteilung der Vorgeschichte und des makroskopischen Befundes jedesmal erst die cirrhotischen Veränderungen, dann die epithelialen Neubildungen und schliesslich die epikritischen Bemerkungen bringen.

Fall 1 von Weigert.

Es handelt sich um einen Alkoholiker von 54 Jahren, der lange an Magenkatarrh (?) litt. Vier Wochen vor dem Tode wurden die Beschwerden stärker. Kolikartige Schmerzen, Ascites, Jcterus und Delirien. Tod bei vollständiger Bewusstlosigkeit.

Makroskopischer Befund der Section.

An der Oberfläche der linken Lunge eine Anzahl unregelmässiger, grauer Flecke, die sich härtlich anfühlen. Beim Einschneiden ergibt sich eine rotweisse Verdichtung des Lungengewebes nach innen hin, von deren Schnittfläche sich milpiger Saft abstreichen lässt.

Die rechte Lunge weist nur wenig solcher Veränderungen auf.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen zu beiden Seiten der Aorta bis zu Apfelgrösse geschwellt und angefüllt mit weichbröckliger, rötlicher Grundsubstanz.

Die nicht vergrösserte Leber ist mit zahlreichen, bucklichen Hervorragungen von Stecknadelkopf- bis Erbsengrösse besetzt. Die Vena hepatica und portae sind in grosser Ausdehnung mit bröcklichen, der Gefässwand anhaftenden Schollen von graurötlicher Färbung angefüllt.

Der rechte Lappen zeigt in diesem Falle die geringste Änderung: noch deutliche Läppchenzeichnung bei allerdings schon ziemlich vermehrtem Bindegewebe. Die oben erwähnten Erhebungen setzen sich in die Lebersubstanz als rundliche, scharf begrenzte Knoten fort.

Je weiter man nach links kommt, um so mehr nehmen diese Knoten zu. So haben wir im linken Lappen einen faustgrossen, weissgelben, derben Tumor, in dem mit blossem Auge von Lebergewebe nichts mehr zu sehen ist.

Nur am äussersten linken Ende findet sich noch ein kleines Stück, das ein dem rechten Lappen ähnliches, mehr normales Aussehen hat.

Gallenblase und Ductus hepaticus unverändert.

Mikroskopischer Befund.

Die Cirrhose. In beiden Lappen sind die Acini einzeln oder gruppenweise von faserigem Bindegewebe umzogen, welches ausserordentlich viel Gefässe, Gallengänge und Zellen enthält. Letztere haben entweder spindelförmige Bindegewebs- oder rundliche Leukocyten-

kerne. Entsprechend dem makroskopischem Verhalten ist das Leberparenchym im linken Lappen weit mehr vor dem wuchernden Bindegewebe geschwunden als rechts.

Die Neubildung. Die Gallengänge sind häufiger als bei unkomplizierter Cirrhose ausgebuchtet und geschlängelt. Sie bilden Schläuche bis rundliche, alveolenartige Hohlräume (im linken Lappen), die mit Epithelmassen angefüllt sind. Teilweise ist ihr Lumen wohl erhalten, teilweise auch ganz geschwunden. Es bleiben nur „Maschenwerke mit epithelialem Zellinhalt“. Am ausgesprochensten findet sich dieses in dem soeben beschriebenen faustgrossen Tumor.

Die thrombosierten Venen erweisen sich im Innern als lose epitheliale Zellmassen, die schollenartig angelegt sind mit nur wenigen, ganz kleinen Kernen und nicht selten mit diffusen, verschwommenen Bakterienhaufen. Nach aussen folgt derbes, vascularisiertes Bindegewebe und dann die beträchtlich verdickte, in ein Maschenwerk von Alveolen aufgelöste Venenwand.

Die vergrösserten retroperitonealen Lymphdrüsen enthalten ebenfalls reichliche epitheliale Zellenmassen in kernlosen Schollen gelagert.

Fall 2 von Weigert.

Wenige Monate später machte W. eine dem ersten Fall so ähnliche neue Beobachtung, dass wir beide gut neben einanderstellen und epikritisch beleuchten können.

Makroskopischer Befund.

Im rechten Leberlappen findet sich ein mehr als kindskopfgrosser auch weiss gelblicher, meist aber nicht allenthalben scharf abgesetzter Tumor. Neben diesem sind noch verschiedene kleinere fast nur in der rechten Leberhälfte vorhanden. Das übrige Lebergewebe ist hochgradig cirrhotisch, die portalen Lymphdrüsen sind stark geschwellt, von deren Schnittfläche lässt sich leicht Milchsaft abstreichen.

Weitere Augaben fehlen.

Mikroskopisch fand man überall nur gewissermassen fertige, mit unregelmässigen epithelialen Gebilden versehene Krebsalveolen in einem mässig derben Gerüst. Trotz sorgfältigen Nachsuchens war nirgend anderswo im Körper eine carcinomatöse Neubildung nachzuweisen.

Epikrise der beiden Fälle.

Die epithelhaltigen atypischen Nester in dem bindegewebigem Maschenwerk sind zweifellos Carcinom, im ersten Fall mit Erkrankung der benachbarten Lymphdrüsen und metastatischen Krebsbildungen in der Lunge.

Den jeweilig grössten, nicht scharf abgegrenzten Knoten hält Weigert für den primären, ja er betrachtet diese Form eines grossen, nicht scharf abgesetzten, solitären oder mit kleinen anderen combinierten Tumors als geradezu typisch für ein primäres Lebercarcinom.

Weigert hält nun die Gallengänge und zwar sie allein für den Entwicklungsboden des Carcinoms. „Zuerst

schwindet das Lumen (der Gallengänge) durch Ausfüllung mit losen Zellen, wobei die Cylinderbegrenzung noch erhalten bleibt, dann geht auch diese verloren und die Krebsalveole ist fertig. Das helle Epithel unterscheidet sich zunächst nur durch Form und Grösse von Gallengangsepithel, dann wird es voluminöser und so mehr Leberzellen ähnlich. Also auch eine Art Übergang von Gallengangsepithelien zu Leberzellen ähnlichen Gebilden, die W. bei der embryologischen Verwandtschaft beider nicht für auffallend hält.

Woher nun die enorme Anzahl der Gallengänge selbst stammt, entscheidet Weigert noch nicht. Er führt aber drei Hypothesen an; 1) vielleicht aus normal fertig gebildeten Gallengängen des erwachsenen Körpers durch unbekannte Momente mit Beihülfe der Cirrhose, 2) aus der Umwandlung einzelner Leberzellenbalken in Gallengänge (wie schon Perls angenommen), 3) aus (vielleicht schon seit der Geburt) vorhandenen adenomatösen Bildungen, die später auch wieder durch Hinzutreten der Cirrhose zu der oben beschriebenen atypischen Wucherung Veranlassung gaben. (Daher so oft nach W. Cirrhose ohne Krebs, aber so selten Krebs ohne gleichzeitige diffuse Cirrhose).

Ein von Haus aus heterogenes Entstehen der neuen Gebilde schliesst er jedenfalls bei den mannigfachen Übergängen zu normalen Gallengängen aus.

Die kleineren Tumoren sieht er alle als secundär an.

Fall 3 von Simmonds.

75 jähriger Arbeiter K., langjähriger Alkoholiker, aber ohne besondere Störungen im Befindcn. Dann ziemlich plötzlich dypeptische Beschwerden mit den charakteristischen Erscheinungen: Mattigkeit, Jcterus, Ascites und gestörtes Sensorium. Tod schon 4 Wochen nach Beginn der Beschwerden unter Collapserscheinungen.

Makroskopischer Befund.

Doppelseitiger Hydrothorax mit Lungenkompression, Atheromatose der Aorta, Milzkapselverdickung, Cystenniere, Hypertrophie der Prostata, hochgradiger Ascites und Oedeme der unteren Extremitäten.

Die Leber ist stark mit dem Zwerchfell verwachsen, nicht vergrössert, mit prominierenden Knoten. Überall Cirrhose, die sich graurot um mehr braunes Parenchym lagert. Daneben gleichmässig durch das ganze Lebergewebe zerstreut zahllose, linsen- bis eigrosse, blassrote, durch eine Kapsel abgegrenzte Tumoren. Die Konsistenz der grösseren von diesen Knoten ist im Innern sehr gering.

Gefässe und Gallengänge boten nichts Abnormes.

Mikroskopischer Befund.

Die Cirrhose ist überall in der ganzen Leber nachweisbar. Die umschnürten Zellen haben grösstenteils ihren normalen Bau verloren; die Zellen liegen dichter, unregelmässiger, meist sind sie stark pigmentiert und von

Fetttröpfchen erfüllt. Stellenweise sind die Zellen auch auffallend gross, zart und frei von allen Degenerationserscheinungen. Wiederum grosser Reichtum an vielfach geschlängelten, neu gebildeten Gallengängen.

Die Neubildung.

Die Anzahl der Tumoren steigt bei mikroskopischer Betrachtnng in's Unendliche. Alles Herde mit gewundenen, meist soliden Strängen, die aus kubischem oder kurzem Cylinderepithel bestehen. Die Kerne sind meist undeutlich, auch das Epithel selbst färbt sich schlecht. Die Umgebung besteht aus kernarmem, konzentrisch geschichtetem Bindegewebe, im Innern erweist sich, besonders bei den grössten Tumoren, die schon oben hervorgehobene weiche Consistenz als fettige Degeneration bis zu vollständigem Detritus ohne jede zellige Struktur.

Da Wucherungsvorgänge fehlen, schliesst Simmonds eine direkte Einwirkung des umgebenden Parenchyms auf das Wachstum der Tumoren aus. Die konzentrische Bindegewebshülle setzt er nur auf Rechnung der Cirrhose, nicht, wie französische Autoren vor ihm (Sevestre und Merklen) vermutet haben, auf die Folge der Knötchenbildung.

Die Histogenese des Adenoms studierte er dann in nicht so scharf abgekapselten Herden. Hier sind die Schläuche weit besser erhalten, oftmals aus niedrigem Cylinderepithel mit grösseren Hohlräumen. Die soliden Schläuche erinnern an Leberzellenbalken, ihr Epithel an

Leberzellen. Da auch ihr direkter Zusammenhang mit den umgebenden Leberzellenbalken leicht nachweisbar ist, hält S. sie für abstammend von den Leberzellen. Wenngleich sodann die hohlen Schläuche mit ihrem eigenartigen Cylinderepithel mehr an Gallengänge erinnern, hält er sie doch nur für eine Umgestaltung aus soliden Schläuchen, insbesondere, da nirgendwo Zwischenformen zwischen Gallengängen und Adenomknoten, noch auch Berührungszonen zwischen beiden zu finden sind.

Simmonds bezeichnet sodann seinen Fall als „multiples Adenom“. Wie wir schon in der Einleitung dieser Arbeit gesagt haben, deckt sich dieser Ausdruck ganz mit dem „Cancer avec cirrhose“, denn kurz zusammenfassend sagt S.: Die multiplen Adenome sind drüsenähnlich gebaute, früh sich abkapselnde Tumoren, deren Zellen durch direkte Umwandlung von Leberzellenbalken in Adenomschläuche entstanden sind. Den Anstoss zu der Neubildung gibt die begleitende interstitielle Hepatitis. Die Adenome verursachen keine Metastasen (vergleiche aber hierzu den oben gebrachten Fall 1 von Weigert), gehen aber bisweilen in Carcinom über.

Ihnen gegenüber stellt er die solitären Adenome, die solitären und die multiplen knotigen Hyperplasien der Leber, von denen wir, als ausser dem Rahmen unserer Arbeit, hier nicht weiter sprechen wollen.

Wir gehen jetzt zu den von Heukelom beobachteten und eingehend beschriebenen Fällen über.

Fall 4 von Heukelom.

60jähriger Mann. Schneller Krankheitsverlauf; weitere klinische Daten fehlen.

Makroskopischer Befund.

Oedema pedum, hochgradiger Jcterus, starker Ascites und Meteorismus der Därme. Niere, Milz, Herz und Lunge ohne Besonderheiten.

Die Leber ist mässig vergrössert, besetzt mit multiplen, kleinen Körnern von Kirsch- bis Erbsengrösse, besonders zahlreich auf dem rechten Lappen.

Nirgendwo Adhäsionen, Gallenblase und Inhalt nicht verändert.

Durchschnitte bieten überall das Bild einer annulären Cirrhose; ganz normale Leber ist an keiner Stelle mehr zu finden, dagegen sehr viel gelbgrün bis braun gefärbte, weich bis schwammige Neubildungen, wiederum mehr im rechten Lappen. Die grossen Portalvenen sind mit faserigen Neubildungen, stellenweise vollständig angefüllt. In der Vena cava flottieren ebenfalls faserige Massen, die aus verschiedenen kleinen, darin ausmündenden Lebervenen hervortreten und von der Wand leicht loszulösen sind.

Mikroskopischer Befund.

Die Cirrhose. Das periacinöse Bindegewebe ist überall stark, aber ziemlich gleichmässig gewuchert. Die Beschreibung der Gefässe und Zellen entspricht ganz derjenigen, die uns Weigert in seinem Fall 1 gegeben.

Bemerkenswert ist aber, dass Heukelom nirgendwo vermehrte oder veränderte Gallengänge gefunden hat. Stellenweise ziehen feine Stränge durch die Acini ins Innere der Läppchen, wo sich eine, wenn auch geringe pericentrale Bindegewebswucherung erkennen lässt; die Centralvenen sind hier kaum mehr zu finden, Gallengänge und Portalvenen fehlen gänzlich. Also eine „Cirrhose biveineuse", bei der allerdings die periacinöse Wucherung bei weitem überwiegt.

Die Neubildung. In den makroskopisch noch nicht sichtbaren, kleinsten Veränderungen zeigt sich eine Umlagerung der Leberzellen aus der gewöhnlichen Balkenstructur zu unregelmässigen Zellgruppen, in deren Zwischenräumen erweiterte, mit Endothel bekleidete Blutkapillaren liegen, die aber mehr den Eindruck von Bluträumen machen. Ferner finden sich zwischen diesen Zellen zuweilen kleine runde Öffnungen, die stets von mehr als zwei Zellen begrenzt sind. In dieser Öffnung sitzt manchmal ein gelbliches, homogenes Klümpchen. Es sind Durchschnitte von aus Zellen der Neubildung entstandenen Röhrchen; da sie öfters grosse Ähnlichkeit mit den ersten Teilen der Gallenkapillaren am Rande normaler Leberläppchen haben, hält sie H. für atypische Nachbildungen derselben.

Am Rande zwischen den noch in Bälkchen geordneten Leberzellen und einer unregelmässigen Zellgruppe finden sich vielerorts nach dem Tumor zu ausgezogene, flaschen-

förmig geformte Leberzellen. Heukelom hat wohl Recht, sie ihres charakteristischen Protoplasmas wegen — es erhält eine andere Körnung und färbt sich anders als früher — für den direkten Uebergang von Leberzellen zu epithelialen Neubildungen zu halten und somit die entsprechenden Zellenhäufchen selbst als erste Entwicklungsstufe des Neoplasmas.

Die Neubildung wuchert in die Venen, sowohl in das Gebiet der Vena hepatica als auch der Vena portae, fort, ohne die Gefässwände zu beeinflussen oder von ihnen beeinflusst zu werden. Daher ist das Endothel der Venen, wenigstens stellenweise noch gut erhalten und fehlt insbesondere in den gewucherten Zäpfchen auch überall das Bindegewebe der Venenwandungen. Die Neubildungen lassen sich von der Wand der Gefässe auch gut abheben, sitzen aber gleichwohl fest, weil sie sich mit den Gabelungen der Gefässe teilen und so in die kleinsten Verästelungen hineinreichen. Die Neubildung behält auch hier denselben Charakter von Zellenmassen und Zellensträngen, die einzig und allein von Endothel begleitet und begrenzt sind.

Die grossen Tumoren bestehen ganz aus den oben beschriebenen, polymorphen Zellenmassen. Sie sind nicht scharf umschrieben, aber durchsetzt von dicken Bindegewebsstreifen, die einzelne Läppchen von Erbsen- bis Stecknadelkopfgrösse abschnüren. Auch diese Läppchen sind noch mit feinen Bindegewebsepta durchzogen; im Innern ist oftmals ausgedehnte Nekrose vorhanden.

In dem grössten, apfelförmigen Tumor, den man übrigens nach Deutung der kleinsten Herde nicht mehr als den eigentlichen primären Herd ansehen kann, finden sich feine Zellenstränge, die wiederum von Endothel begrenzt sind und im Innern ein kleines, rundes Lumen zeigen, das mit gelblich homogenen Massen gefüllt ist. Sie entsprechen ganz den in den kleinsten Herden gefundenen Gallengangsnachahmungen. Das Lumen der Stränge wird an einzelnen Stellen derart erweitert, dass sie nach der Beschreibung grosse Ähnlichkeit mit dem Befunde haben, den v. Kahlden[1]) über eine Cystenleber gegeben hat, wo auch im Anfangsstadium kleine, schmale cylinderförmige Schläuche mit kurzem, cubischem Epithel und ähnlichem Inhalt vorhanden sind.

Alle diese eben beschriebenen Formen der Neubildung werden aus unveränderten Leberzellen gebildet und zwar, wie der mikroskopische Befund zeigt, durch direkten Übergang von Leberzellen in atypische Zellen. Bei den letzteren ist das Protoplasma gröber granuliert ohne die normale Pigmentirung; sie nehmen etwas mehr Carmin an und färben sich auch mit Haematoxylin und Eosin zuweilen etwas dunkler; ferner sind sie sehr polymorph und grösser bis zur Riesenzellenform. Ihre Zellkerne sind grösser und zahlreicher, deren Nucleoli deutlicher und mit Carbolfuchsin schön zu färben. Zuweilen

[1]) v. Kahlden, Genese der Cystenleber, Beiträge von Ziegler. XIII. Bd. 1893, p. 300.

finden sich auch Mitosen, man sieht „sehr grosse Astern mit schön achromatischen Spindeln und ausserdem Zellen, in denen sehr deutlich einzelne Chromatinbänder auftraten, ähnlich, wie die atypischen Mitosen von Hansemann. Bemerkenswert ist aber, dass die Mitosen ausschliesslich in den schon veränderten Teilen, nie in den unveränderten Leberzellen beobachtet wurden.

Die so an unzähligen Stellen entstandene Neubildung ist dann in die Venen hineingewuchert, oder an Ort und Stelle zu grossen Tumoren ausgewachsen. Der Bau der Neubildung ist teilweise unregelmässig und zwar an seinem Entstehungsorte; in den grossen Tumoren tritt auch hier und da Schlauchbildung auf.

Also Adenocarcinom, welches sich in einer Leber mit stark cirrhotischen Veränderungen entwickelt hat.

Fall 5 von Heukelom.

Mann von 53 Jahren. Potator strenuus, aber gesund bis 2 Monate vor seinem Tode. Da Ascites ohne sonstige Klagen: zweimalige Punction ohne Besserung; rasche Abmagerung und Tod in komatösem Zustand.

Makroskopischer Befund.

Oedeme, Ascites: nirgendwo Neubildungen oder sonst etwas Abnormes.

Gallenblase und Inhalt normal.

Die Leber ist mässig vergrössert, besonders wieder ihr rechter Lappen. Wiederum überall annuläre Cirrhose.

Im linken Lappen und linken Teil des rechten Lappens ist sie ganz gleichmässig, dann sind weiter nach rechts zunächst kleinere, dann grössere Tumoren und ganz rechts eine knollige schwammige Masse von weissgelber Farbe, die nur durch weisse Bindegewebssepta in rundliche 2—10 mm grosse Gebilde geschieden ist. Die Leberkapsel ist an dieser Stelle knorpelig verdickt, die Verdickung scheidet sich zwar ziemlich scharf von dem darunter liegendem Gewebe ab, hängt jedoch mit den Septen zusammen.

Auch der Ramus dexter venae portae ist mit dicker, schwammiger Masse gefüllt, die scheinbar vom Lebergewebe in denselben hineinwächst.

Während so die cirrhotischen Veränderungen ziemlich gleichmässig im ganzen Organ verbreitet sind, nimmt die Neubildung, nach links abnehmend, nur den rechten Lappen ein und zwar an der einen Stelle derart, dass von unveränderten Leberzellen nichts mehr zu finden ist. Man gewinnt so gleich den Eindruck, als ob die Neubildung in den am meisten nach rechts gelegenen Teilen entstanden sei und sich gleichsam durch Infiltration, nicht massiv, nach links ausgebreitet habe.

Mikroskopischer Befund.

Die Cirrhose. Sie macht im Grossen denselben Eindruck wie beim vorigen Falle Heukeloms. Dieselben Wucherungs- (ovale Kerne) und Infiltrationszeichen (runde Leucocytenkerne). Die periacinöse Wucherung ist aber

nicht ganz so rein, wie beim ersten Fall, denn vielfach dringen Bindegewebsstreifchen in die Acini ein, um Leberbälkchen, ja selbst einzelne Leberzellen zu isolieren. Hierdurch entstehen dann eigentümliche Bildungen: zu Säulchen gewordene Balken mit centraler, ungleich weiter Spalte, so dass ein gallengangähnliches Aussehen repräsentirt wird. Die Zellen bleiben aber stets Leberzellen, und es fehlen hier die Veränderungen, die beim vorigen Fall so ausgesprochen waren.

Seltener sehen wir im Gegensatz zu dieser eigentümlichen Umbildung Stauungsatrophie von typischer, pericentraler Art. Sie ist wohl durch die in den Gefässen vorhandene Neubildung hervorgerufen. Die Zellen werden hier kleiner, degenerieren fettig, bleiben aber bis zum Verschwinden in ihrer gegenseitigen, gewöhnlichen Lage.

Aus den oben erwähnten Säulchen entwickeln sich sodann durch weitere regressive Veränderungen die „Pseudogallengänge“: Die Zellen werden nach und nach kleiner, die Kerne ovaler und das Protoplasma heller. So werden allmählich die Leberzellen in kleinere Elemente umgewandelt, die den Epithelien der Gallengänge ähnlich sehen. Aber nirgendwo sind diese eigentümlichen Veränderungen der Leberzellen mit der Neubildung in Zusammenhang zu bringen. Man findet sie deshalb nicht nur im rechten Lappen, dem alleinigen Sitz der Tumoren, sondern ebenso im linken Lappen. Auch findet man an

diesen Stellen nichts, was auf eine Zell- oder Kernwucherung hindeutet.

Die Neubildung. Während so die Cirrhose und die wohl ihr zuzuschreibenden regressiven Veränderungen sich in der ganzen Leber finden, ist die Neubildung auch nach mikroskopischer Betrachtung nur über den rechten Lappen verbreitet. Von einem „cancer massif“ kann man aber nicht sprechen, da selbst in den am meisten nach rechts gelegenen Herden sich immer noch Gallengänge, ja unveränderte Leberzellen finden.

Die meist extra-acinöse Neubildung trägt einen mehr adenomatösen Charakter und ist auch viel gleichmässiger als im vorigen Falle. Die makroskopisch hier kaum sichtbaren Fasern erweisen sich als mit feinem Endothel bekleidete Schläuche mit engem Lumen, so dass wieder Gallengangsbildung vorgetäuscht werden kann. Auch in die Venen sind die Schläuche, wenngleich nicht sehr ausgedehnt, frei ausgewachsen. Die atypischen Leberzellen zeigen dieselben Eigenschaften, die wir schon beim vorigen Fall hervorgehoben haben. Ebenso lässt sich auch hier der Übergang von den normalen Zellen zu den Zellen der Neubildung gut beobachten.

Also wieder allgemeine periacinöse Cirrhose mit Eindringen in die Acini unter Bildung neuer Gallengänge aus in Röhren- oder Säulenform geordneten Leberzellen; ferner adeno-carcinomatöse Epithelialneubildung im rechten

Lappen, eine Umwandlung der Leberzellenbalken zu Schläuchen, deren Epithelien aber nicht gleicher Art sind denen der Gallengänge.

Fall 6 von Heukelom.

46 Jahre alter Mann; stets gesund. Erhielt dann 14 Monate vor seinem Tode von einem Pferd einen Tritt in die Lebergegend. Eine Woche später Icterus, dann Oedeme und Hydrops-Ascites. 17 mal wurde des Ascites wegen punktirt. In letzter Zeit oft Epistaxis. Vier Tage vor dem Tod trat dann Temperaturerhöhung ein, hierauf Haematemesis und Tod bei Bewusstlosigkeit.

Makroskopischer Befund.

Oedeme und Ascites, Adhäsionen des linken Lungenflügels, zahlreiche kleine Staphylococcus-Abscesse in beiden Nieren.

Die Leber wiegt 1480 gr und ist auf der Oberfläche überall deutlich gekörnelt. Auf Durchschnitten ist der linke Lappen grob gekörnt, die abgeschnürten Leberinseln sind gut zu erkennen. In der Mitte des rechten Lappens sitzt eine nussgrosse runde Neubildung; sie ist grün gefärbt, scharf umschrieben und fühlt sich weich an. In der Umgebung finden sich kleinere, stecknadelknopf- bis erbsengrosse Tumoren in grosser Anzahl. Im vordersten Teile des rechten Lappens vor der grossen Neubildung befindet sich eine schwammige Masse; in ihr sind Lebergewebe und Neubildung vielfach gemengt.

Vena portarum und hepatica erscheinen bei makroskopischer Betrachtung frei. Die Gallenblase mit Inhalt, wie auch der Ductus hepat. sind unverändert.

Trotz sorgfältiger Untersuchung wurden auch an anderen Stellen keine Neubildungen gefunden.

Mikroskopischer Befund.

Die Cirrhose. Sie ist wieder überall, aber ziemlich ungleich verbreitet und weist dieselben Formen auf, die in den vorigen Fällen des Näheren beschrieben sind. Interessant ist nur, dass ein Zusammenhang zwischen der Neubildung und der grösseren oder geringeren Menge Bindegewebe nicht zu erkennen ist. Die Blutgefässe und Gallengänge bieten nichts Neues.

Die Leberzellen bilden wieder Säulen, wenn auch weniger deutlich und häufig. Ferner besteht eine beträchtliche Zellhypertrophie, sie erstreckt sich sowohl auf den Zellkörper als auch auf den Zellkern. Da sich in diesen Zellen überall Fettkügelchen nachweisen lassen, sieht sie Heukelom, im Gegensatz zu einer noch später zu besprechenden Ansicht, für beginnende Degeneration infolge der Cirrhose an. Für die Neubildung ist die Hypertrophie bedeutungslos.

Die Neubildung geht wieder unmittelbar aus den Leberzellen hervor, aber hier auf zweierlei Art. Erstens wieder unter Bildung von Schläuchen, die, wenn sie klein sind, ganz und gar den Anfängen der Gallenkapillaren in dem normalen Acinus gleichen. Zweitens aber auch ohne

Schlauchbildung, direkt aus den Leberzellen zu grösseren Massen unregelmässiger Zellen, die dann gleichsam in riesigen Alveolen liegen, die teils durch Bindegewebe, teils durch das Stück eines Leberacinus gebildet werden. Die Zellen sind dann eher kleiner als Leberzellen und haben das Charakteristische der Leberzellen verloren. Selten sieht man an ihnen ausgesprochene Degenerationszeichen.

Beide Formen gehen in einander über, oft derart, dass die eine Seite eines kleinen Tumors aus losen Zellen, die andere aus Schläuchen besteht.

Mitosen sind nirgendwo zu finden.

In den kleinen Venen der Neubildung finden sich mikroskopisch auch atypische Epithelmassen, die der Neubildung wieder den Charakter der Bösartigkeit verleihen.

Also wiederum annuläre Cirrhose, diesmal mit nur geringer Gallengangsbildung, ferner eine Neubildung, die verschiedene Formen annimmt, erstens eine reine Adenomform und zweitens in einer mehr unregelmässigen Epithelvermehrung die Form eines alveolären Carcinoms.

An diese drei Fälle knüpft Heukelom noch einige Schlussbetrachtungen speciell über die Neubildung an.

Die Zellen der Neubildung entwickeln sich aus Leberzellen, wie auch von den meisten Forschern angenommen wird. (Siehe hingegen oben bei Fall 2 die Ansicht von Weigert, die auch von Brissaud und

Bonome geteilt wird.) Da der Vorgang der Neubildung oben eingehend geschildert ist, soll er hier nicht noch einmal wiederholt werden.

Eigentümlich ist nun die Verschiedenheit der drei Neubildungen unter einander, die auch schon anderen Autoren aufgefallen, aber ebenso wenig wie von Heukelom erklärt werden konnte und auch in Zukunft erst dann ergründet wird, wenn wir über die Aetiologie der Epithelneubildungen im Reinen sein werden. Die Verschiedenheit bezieht sich hauptsächlich auf Form und Grösse der Zellen.

Im Fall I sind die Zellen von Anfang an grösser als Leberzellen, mit grossen, verschieden geformten Kernen und an Vacuolen reichem Protoplasma.

In Fall II sind sie wieder kleiner als die Leberzellen, die Kerne sind aber verhältnismässig gross, das Protoplasma enthält zahlreiche Fettkörperchen.

In Fall III nehmen die kleinen Zellen der Neubildung alle Formen an von unregelmässigen, polymorphen bis zu vollendeten Cylinderzellen. Die Kerne sind ohne Besonderheiten.

Wenn somit auch die Aetiologie unklar bleibt, so geben die Untersuchungen Heukeloms doch guten Aufschluss über die ersten histogenetischen Veränderungen bei der carcinomatösen Entartung der Leberzelle. Insbesondere ist hier Fall I wertvoll, weil an zahllosen Punkten dieser Leber die Zellen in der Umwandlung begriffen sind.

Die umgewandelte Zelle unterscheidet sich insbesondere in der Farbe und dem Vorkommen des Protoplasmas von der Leberzelle. Die typische lichtgraubraune Leberfarbe geht verloren, sie wird farblos und pigmentfrei. Das Protoplasma wird gröber gekörnelt, Vacuolen und Fettkugeln treten in ihm auf; die Kerne werden grösser, polymorph und chromatinreicher. Letztere sind auch das zu allererst Veränderte, dann erst folgt die Anaplasie der Zellen.

Sodann nimmt Heukelom Entstehung nur eines carcinomatösen Herdes an aus noch unbekannter Ursache, dann periphere Verbreitung dadurch, dass noch normale Teile durch Verbreitung des ätiologischen Momentes, meistens kontinuirlich, jedoch zuweilen auch sprungweise, in den Umwandlungsprocess mithineingezogen wurden und sodann auch ihrerseits carcinomatös entarteten.

Da nun — zumeist im rechten Lappen — die Neubildung immer eine Stelle hat, wo sie zu besonders grossen Dimensionen gediehen ist, ist die Annahme wahrscheinlich, dass immer an dieser Stelle die Entartung begonnen hat.

Über den Zusammenhang von Epithelialneubildung und Cirrhose ist sich auch Heukelom nicht klar. Dass beide in Zusammenhang stehen müssen, ergibt sich aus dem häufigen Zusammentreffen beider im Vergleich zu dem so selten vorkommenden primären Lebercarcinom ohne Cirrhose. Soll man eine Ursache und eine Folge

annehmen, so entscheidet er sich für die Cirrhose als Ursache, nicht aber als Folge. Daher sagt er zusammenfassend, „wenn in einer cirrhotischen Leber der zu carcinomatöser Entartung Anlass gebende aetiologische Moment in Wirksamkeit tritt, wird durch die vorhandene Cirrhose der Form der Neubildung eine bestimmte Richtung gegeben".

Wir kommen jetzt zu dem sehr instruktiv beschriebenen

Fall 7 von Thorel.

62jährige Frau mit belangloser Vorgeschichte. Vier Wochen vor dem Tode allmählich zunehmende Mattigkeit und Icterus.

Drei Tage vor dem Tode überragte die Leber den rechten Rippenbogen um Handbreite, das Abdomen war stark aufgetrieben infolge von Ascites und einem über mannskopfgrossen Tumor im linken unteren Viertel der Bauchhöhle. Ausgesprochene Gallenfarbstoffreaction des Urins.

Die Auftreibung nahm noch zu, bis am dritten Tage unter starken Collapserscheinungen der Tod eintrat.

Makroskopischer Befund.

Mässig starker Icterus, Oedem der Eüsse, hochgradige Auftreibung des Leibes.

Die Brustsektion ergiebt im Wesentlichen normale Verhältnisse.

Anders die Bauchsektion.

Doppelseitige Cystenbildung an den Ovarien: sie erwiesen sich als reine multiloculäre Cystome und zeigten nichts, was irgendwie einer Malignität, insbesondere einer carcinomatösen Entartung verdächtig gewesen wäre.

Die Leber liegt tief; im Ganzen ist sie etwas verkleinert und 1345 gr schwer. Dabei ist der linke Lappen in seiner ganzen Ausdehnung vergrössert, der rechte hingegen erheblich reduziert. Die Abgrenzung beider erfolgt auf der vorderen Fläche nur durch eine schwache Furche, am vorderen Rand und der hinteren Fläche hingegen durch eine breite und tiefe Rinne.

Die Kapsel ist ohne Verdickung und Adhärenzen.

Auch hier sind die Veränderungen im rechten Lappen weit ausgedehnter als im linken. Im linken nur zwei weissglänzende Partien, auf die Oberfläche durchscheinend, die erste kreisrund, kaum markstückgross, die zweite etwas kleiner und unregelmässiger gestaltet. Die Partien dringen keilförmig in das Leberparenchym ein, auch im Innern derb, weissglänzend und überall von einem dunkelgrünen, zackigem Rand umgeben. Der übrige Lappen ist derb mit wechselnder Farbe von blassgrün bis grünlichbraun.

Der rechte Lappen ist hingegen vorn und seitlich fast ganz von milchweisser Färbung mit nur ganz flachen Erhabenheiten. Beim Einschnitt zeigt sich eine gleichmässige Cirrhose von derber, unter dem Messer knirschender Consistenz. Nur am oberen Pole dieses Lappens

findet sich noch eine schwache Zone von Leberparenchym, welche die Beschaffenheit des linken Lappens zeigt und von spärlichen, flachen Knoten durchsetzt ist.

Der Lobulus quadratus ist ebenfalls cirrhotisch atrophiert, der Lobulus Spigelii verkleinert und von einem breiten Cirrhosestreifen durchsetzt.

Die Gallenblase ist mit den cirrhotischen Partien des rechten Leberlappens verwachsen; sie ist mit kleinen, leicht gelblichen Concrementen von bröckliger Beschaffenheit angefüllt und, abgesehen von einer höckrigen warzenartigen Erhebung der Mucosa in der Fundusgegend, frei von Veränderungen.

Der ganze Ductus hepaticus ist diffus verdickt, der Ductus choledochus ebenfalls, aber weniger stark.

Mikroskopischer Befund.

Die Cirrhose ist im Grossen und Ganzen wieder monolobulär und annulär mit ziemlich scharfer Abgrenzung gegen das Leberparenchym. In den centralen Abschnitten der umschlossenen Läppchen sind die Capillaren erweitert, die Leberzellen komprimiert, atrophisch, an der Peripherie hingegen nur enger an einander gelagert.

Ausgezeichnet ist die Leber durch eine ausserordentlich reiche Ablagerung von Gallenpigment. Meist liegt es um die Centralvenen herum in zackigen, rein krystallinischen oder mehr grossen, plump amorphen

Massen; zum Teil liegen sie in den Leberzellen, zum Teil in den centralwärts einmündenden Capillaren, die dann von ihnen ausgefüllt werden.

Das Bindegewebe hingegen ist fast überall pigmentfrei, seine Zellen entsprechen ganz den Befunden früherer Untersuchungen. Merkwürdig ist nur die reichliche Anzahl von Gallengängen, nach Thorel hervorgerufen durch eine Gallengangssprossung nach Umgestaltung der cylindrischen Formen in kubisch gestaltete Epithelien.

An einigen Stellen findet durch das Wuchern des Bindegewebes auch die Eingangs unserer Arbeit nach Perls beschriebene Loslösung einzelner Leberzellen statt; ihr Schicksal verfolgt Thorel eingehender. Stellenweise vergrössern sie sich bis zum doppelten Volumen, ihr Protoplasma färbt sich nicht mehr bräunlich nach van Gieson, ihre Kerne werden weit grösser und zeigen eine deutliche, tannenbaumförmige Chromatinsverzweigung. Also sicher hypertrophische Zustände, nirgendwo dagegen ein Untergehen dieser Zellen.

Des Weiteren fand Thorel durch das ganze Parenchym massenhaft zerstreute rundliche Herde, in deren Mitte das Gewebe einer fast vollständigen Degeneration anheimgefallen ist; sie bestehen aus kernarmem, maschenartigem Bindegewebe, angefüllt mit degenerierten Zellen, die durch eine reichliche Imprägnierung mit Gallenpigment ausgezeichnet sind. Das Bindegewebe geht unmittelbar aus den in der Umgebung noch erhaltenen

bindegewebigen Gefässscheiden hervor, die Zellen hingegen sind veränderte Leberzellen, da sich in der Peripherie Rudimente echter Leberbalken zwischen dem Bindegewebe finden, in deren Fortsetzung nach innen sich direkt die Metamorphose verfolgen lässt. Ihre Entstehung führt Thorel auf den Druck der durch die peripheren Bindegewebswucherung gestauten Galle zurück.

Die Neubildung. Eigenartige Bildungen finden sich dann in den stark cirrhotischen Abschnitten des rechten Leberlappens und zwar an der Spitze der Leberbälkchen, die noch frei in das periportale Bindegewebe hineinragen: ausgedehnte Zellmetamorphosen zu grossen, unregelmässig geformten Zellen, wie schon Heukelom oben beschrieben.

Während aber letzterer diesen Vorgang, wie erinnerlich, als beginnende Degeneration auffasst und somit als bedeutungslos für die Neubildung hinstelllt, fasst Thorel ihn gerade als Übergangsstadium zur Carcinombildung auf. Diese Zellen sind nämlich kleiner und tragen schon die Veränderung der Protoplasmatinction und der Kerne an sich, die für Carcinomzellen so charakteristisch sind. Dann weichen sie auseinander und bilden einen Kolben, der allmählich ein centrales Lumen erhält. Das Bindegewebe wuchert mehr circulär, schnürt den Kolben ab, und wir erhalten typische Restbildung mit Zellen in drüsenförmiger Lagerung. Zugefügte Abbildungen veranschaulichen dieses in klarer Weise. Diese

carcinomatöse Umwandlung der Leberzellen sieht Thorel als einen selbstständigen Process an, der mit der oben erwähnten Wucherung der Gallengänge nichts zu thun hat.

In den vorgeschrittenen Partien sind alle oben erwähnten Prozesse in der extremsten Form vorhanden. So bleibt schliesslich hier von eigentlichem Leberparenchym nur ganz spärlich ein kleiner Rest zurück; alles Bindegewebszüge, durchsetzt von carcinomatösen Gallengängen und Epithelnestern.

Nicht von einem Punkte scheinen diese Processe sich ausgebreitet zu haben, sondern von vielen Stellen gleichzeitig immer an den Läppchenperipherien.

Die Knoten unterscheiden sich nur durch ihre scharfe Abgrenzung von den übrigen Neoplasmen. Die beiden Knoten im linken Lappen hält Thorel für Metastasenbildungen, insbesondere da die vielfach mit Detritusmassen, Kernfragmenten und Übergangszellen angefüllten grösseren Gefässe eine Verschleppung auf dem Blutwege wahrscheinlich machen.

Die mässigen cirrhoseartigen Wucherungen im Ductus hepaticus und in der Gallenblasenwand sind ohne grosse Bedeutung; carcinomatöse Prozesse finden sich trotz sorgfältiger Untersuchung dort an keiner Stelle.

Wenn wir jetzt Thorels Ansicht über die Entstehung der carcinomatösen Cirrhose kurz zusammenfassen wollen, können wir sagen: Cirrhose mit folgender Gallenstauung, hierdurch wieder Reizwirkung auf sämmtliche Leberbe-

standteile; somit Wucherungsprocesse 1) hinwiederum des Bindegewebes selbst, 2) der Gallengänge, 3) der Leberzellen. Letztere werden teils nur rein hypertrophisch, teils gehen sie allmählich in Carcinomzellen über, genau wie an anderen Stellen und Organen des menschlichen Körpers (Lupusnarben des Gesichtes oder Ulcusnarben des Darmes) bei langdauernden Reizen gelegentlich Carcinome entspriessen können.

Da im vorliegenden Falle der Reiz ziemlich gleichmässig über das ganze Lebergewebe gewirkt hat, sind auch die Folgen an den verschiedensten Stellen ziemlich gleichmässig gewesen und somit ist eine diffusse, carcinomatöse Cirrhose entstanden.

Weshalb nun die Gallenstauung nicht immer Carcinom bewirkt und weshalb bei Carcinom der rechte Lappen so prädisponiert ist (vergleiche Fall 2, 4—7 der oben beschriebenen Fälle), schiebt Th. auf andere, uns noch nicht bekannte Momente.

Die geringfügigen Veränderungen in der Gallenblase und dem Duct. hepat. hält Thorel schliesslich für Vorgänge rein secundärer Art.

Nachdem wir uns so über die geltenden Ansichten der Autoren über die Histogenese des cirrhotischen Lebercarcinoms orientirt und gleichzeitig einige bemerkenswerte Fälle besprochen haben, gehe ich nunmehr zur Besprechung des mir vorliegenden Falles über.

Fr. M. Bauersfrau von 37 Jahren, Mutter zweier Kinder, deren Geburt gut von Statten gegangen ist. Bis vor einem halben Jahre gesund, klagt sie seitdem über Magenschmerzen unbestimmter Art; da aber gleichzeitig Schwangerschaft bestand, wurde wenig Gewicht darauf gelegt und alles auf den Zustand der Gravidität geschoben. Im letzten halben Jahre auch Abmagerung und schwacher Icterus ohne grössere Störungen des Allgemeinbefindens.

Ziemlich plötzlich traten die bisher bei fast allen Fällen beobachtete Mattigkeit und Temperaturerhöhung ein, und die Patientin wurde am 17. Jan. 1898 mit der Diagnose Lebercarcinom in die gynaekologische Klinik aufgenommen. Am 18. I. 1898 früh begannen dann plötzlich die Wehen; eine nähere Untersuchung konnte nicht mehr vorgenommen werden, da bald die spontane Geburt eines Mädchens erfolgte; dasselbe war nicht ganz ausgetragen (etwa drei Wochen zu früh geboren), im übrigen ohne Besonderheiten.

Am 18. und 19, befindet sich die Wöchnerin verhältnismässig wohl, nur ein Gefühl von Schwäche und Angegriffensein.

Im Abdomen fühlt man parallel mit dem linken und rechten Rippenbogen gut handbreit von ihm nach unten den harten, scharfen Rand einer Schwellung, die sich durch Gefühl und Percussion (Dämpfung) als zusammenhängend mit der Leber erweist. Aus dem Niveau dieser

Schwellung, die hart und verhältnissmässig glatt ist. prominirt rechts und links je eine fast kleinfaustgrosse, knollige halbkugelige harte Erhabenheit.

Am 20. früh Erbrechen von etwa einem Viertel Liter kaffeesatzähnlicher Masse. Kurz darauf etwa dreiviertel Liter, reichlich mit Blut untermischter, schwarzer Stuhlgang. Drei Stunden später nochmals Erbrechen wie oben.

Dann Somnolenz und am Abend Exitus letalis bei vollständiger Bewusstlosigkeit.

Section am 21. Jan. 1898 mit der Diagnose: Alte Pleuritis, Nephritis, Lebercirrhose mit Carcinom, Ulcus duodeni.

Kräftige, weibliche Leiche mit schwach ikterischer Verfärbung. Keine Oedeme oder ausgesprochener Ascites.

Die linke Lunge weist über ihrem Oberlappen alte fibröse Verwachsungen auf; sie ist überall lufthaltig, in den abhängigen Teilen etwas hyperämisch, indurierte Partien sind nicht vorhanden. Die rechte Lunge bietet im Wesentlichen denselben Befund wie die linke.

Das Herz ist normal.

In der Bauchhöhle befindet sich cc. ein Liter klarer, gelblich gefärbter Flüssigkeit.

Die linke Niere ist gross, gelblich grau gefärbt; ein Durchschnitt ist blass und gelblich verfärbt. Die rechte Niere ist normal.

Die Milz ist normal gross, schlaff, von rötlich brauner Pulpa.

Im Duodenum ist unterhalb des Pylorus ein einpfennigstückgrosses Ulcus, welches mit Blut belegt ist.

Die wichtigste und für uns interessanteste Veränderung zeigt die Leber.

Makroskopischer Befund.

Die Leber bietet im Ganzen das Bild einer cirrhotischen Leber mit ungleichmässiger Granulierung. Kurze, tiefere, narbige Einziehungen geben der Leber zunächst ein lappiges höckeriges Aussehen. Durch seichte Furchen innerhalb der einzelnen Lappen wird deren Oberfläche höckerig granuliert. Die narbig eingezogenen Teile sind ausnahmslos weiss, die Höcker und Granulationen teils weiss, teils gelb grün gefleckt.

Auf dem Durchschnitte entspricht den vorigen Stellen auch weisses, festes Gewebe, welches, abgesehen von Gefässlücken, gleichmässig beschaffen ist, oder aber noch kleine Inseln gelbgrünen Lebergewebes einschliesst. An den weniger veränderten Teilen, die namentlich an der Basis der Leber und an dem Rande des linken Leberlappen vorkommen, besteht die Hauptmasse aus olivengrünem Lebergewebe. Allein man kann auch hier sehen, dass weissliche Gewebsstreifen oder weisse rundliche Herde anschliessend am Verlauf der Pfortaderäste, das Lebergewebe durchziehen und da, wo sie reichlicher auftreten, untereinander, unter Verdrängung des Lebergewebes

konfluieren. Diese erwähnten Gewebsherde sind nicht deutlich abgegrenzt, gehen vielmehr allmählich in das Lebergewebe über. Im einzelnen betrachtet, erinnern die weisslichen Gewebsherde an hypertrophische Indurationen der Leber, es fehlen ihnen aber Einschlüsse nekrotischen Gewebes und es kommen zu den fibrösen Gewebsstreifen noch weissliche, kactusförmige Herde hinzu, so dass schon nach der makroskopischen Besichtigung die Annahme, dass es sich um eine Neubildung handelt, welche von dem Pfortadergebiet ausgeht und von da aus das Lebergewebe substituiert, weit mehr für sich hat.

Dass diese letztere Diagnose die richtige ist, ergibt der

mikroskopische Befund.

Wenngleich von den verschiedensten Stellen des erkrankten Organes Stücke entnommen wurden, ist der Befund doch fast überall vollständig der gleiche.

Die Züge von grauem Bindegewebe enthalten in ihrem Centrum spindelförmige Zellen (wie fast in allen oben gebrachten Fällen auch beschrieben ist), daneben aber auch vielfach Zellen, deren Kerne zwar spindelförmig sind, die aber selbst nach beiden Seiten hin in einen langen, fadenförmigen Fortsatz ausgezogen sind. Auch sternförmige Zellen kommen vereinzelt zur Ansicht. Das reich entwickelte Grundgewebe, das zwischen den einzelnen Zellen vorhanden ist, ist aus einer deutlich fädigen Masse zusammengesetzt; mit Eosin werden diese Fäden grösstenteils rot gefärbt. Auch einzelne Gefässe und freie rote

Blutkörperchen sind zerstreut in diesem Gewebe vorhanden.

Das Centrum dieses schleimartigen Bindegewebes schliesst nur einzelne Nester von Epithelzellen ein; sie haben körniges, blassrötlich gefärbtes Protoplasma, blasenförmige Kerne und sind immer zu fünf bis zehn balkenförmig aneinander gelagert. Je mehr man vom Centrum nach der Peripherie vorschreitet, um so mehr kommt man in eine Zone, wo das Stroma an Masse geringer entwickelt ist und dementsprechend die Krebszellenbalken viel zahlreicher und dichter neben einander stehen.

Man hat hier häufig schon den Eindruck, als wenn sich die Krebszellennester in praeformierten Hohlräumen entwickelten; dadurch, dass neben den Krebszellenbalken noch einige rote Blutkörperchen gesehen werden, welche sich nach vorangegangener Formalinhärtung mit Eosin ganz intensiv gefärbt haben, wird die Gefässnatur dieser Hohlräume deutlich bewiesen.

Geht man noch weiter nach aussen, so kommt man in eine Gegend, in der Krebsgewebe direkt an Leberzellen angrenzt. Nirgendwo aber ist ein Übergang von Leberzelle in Krebszelle nachzuweisen; auch hier liegen die Krebsnester in erweiterten Capillaren, aber oft so neben und unter Leberzellenbalken versprengt, dass letztere zu ganz schmale Gebilden komprimiert werden. Da sich das Protoplasma der Leberzellen auch hier noch mit Eosin

schön rot färbt, sind beide Zellarten immer noch ohne weiteres von einander zu unterscheiden.

Zwischen Leberzellenbalken und den Carcinomnestern ist nun das schon beschriebene Stroma schon viel spärlicher vorhanden; in gesunden Leberpartien ist sogar trotz sorgfältiger Untersuchung nichts mehr von pathologischer Bindegewebswucherung zu finden. In diesen gesunden Leberpartien sind die Capillaren stark erweitert, teils leer, teils mit Blut, teils auch mit Pigment gefüllt. In den interlobulären Pfortaderästen und den Venulae centrales finden sich ziemlich häufig isolierte carcinomatöse Thromben.

Die grösseren Gallengänge, die an den verschiedensten Stellen getroffen sind, stehen in keiner Beziehung zum Carcinom.

Der vorliegende Fall stellt somit ein Beispiel von gleichzeitigem Carcinom mit Cirrhosebildung in der Leber dar, wobei jedoch im Gegensatz zu manchen anderen veröffentlichten Fällen, die oben erwähnt sind, gewisse Eigentümlichkeiten scharf hervortreten.

Zunächst ist zu erwähnen, dass die Entwicklung des Bindegewebes durchaus nicht an denjenigen Stellen erfolgt, an denen sie bei typischer Cirrhose einzutreten pflegt; das ist schon ein wesentlicher Unterschied gegenüber all den Fällen, die Heukelom in seiner Tabelle gesammelt und namentlich auch gegenüber den eigenen Beobachtungen Heukeloms.

Auch das Bindegewebe selbst zeigt nicht die charakteristische Beschaffenheit, die der Cirrhose zukommt, es ist an vielen Stellen ein Schleimgewebe, das ausserdem zum weiteren Unterschied von der eigentlichen Cirrhose an den meisten Stellen arm, ja sogar vollständig frei von neugebildeten Gallengängen ist. Der letzte und wesentliche Unterschied beruht in der Anordnung des Bindegewebes: Die Entwicklung dieses Binde-Schleimgewebes ist ausschliesslich gebunden an die Entwicklung des Carcinoms. Da wo Carcinom, namentlich in etwas grösserer Ausdehnung, findet sich auch das neugebildete Binde- und Schleimgewebe; diejenigen Stellen hingegen, die frei von Krebs sind, enthalten auch auf weite Strecken hin kein neugebildetes Zwischengewebe.

Aus diesem Verhältniss folgt mit Notwendigkeit sofort ein Schluss auf die Beziehungen der beiden Veränderungen. Für den vorliegenden Fall ist die Entstehung des Carcinoms als das Primäre und die Entwicklung des fibrösen Gewebes als das Secundäre anzusehen.

Dafür spricht auch noch ein anderes Verhältnis, nämlich dass die Bindegewebsentwicklung in den Centren der Herde, also in den ältesten Partien ein viel reichlicheres ist, als in der Peripherie, wo sich die frische Krebswucherung befindet. Das Entgegengesetzte müsste man erwarten, wenn die Cirrhose das Primäre gewesen.

Was nun den Ausgangspunkt des Carcinoms betrifft, so konnte er im verliegenden Falle mit voller Sicherheit

nicht festgestellt werden. Immerhin fand sich von allen Carcinomnestern, die zur Untersuchung kamen, der weitaus grösste Teil innerhalb von erweiterten Capillaren, nur ein geringerer Teil in Ästen der Vena portarum und hepatica. Es muss somit der primäre Tumor in die Gefässe und zwar zu schon sehr früher Zeit eingebrochen sein und hat sich alsdann auf diesem Wege weiter verbreitet.

Ob in dieser Verbreitung in die Gefässbahn etwa die Ursache für die reichliche secundäre Binde- und Schleimgewebsentwicklung liegen konnte, muss dahin gestellt bleiben. Man könnte sich ja vorstellen, dass diese intravasculäre Entwicklung eine frühzeitige Necrose des Lebergewebes und secundäres Zwischengewebe veranlasst habe. Dagegen spricht aber einmal die Beschaffenheit des Bindegewebes, welches vielfach von Natur des Schleimgewebes ist, sodann findet sich in den Präparaten auch an keiner Stelle Anhaltspunkte für Necrose des Lebergewebes und schliesslich sei erwähnt, dass relativ häufig eine solche intravasculäre Verbreitung von Carcinomen und Sarcomen beobachtet wird, ohne dass sie mit einer secundären, reichlichen Wucherung des Bindegewebes verbunden ist.

So muss man denn wohl sagen, dass für den vorliegenden Fall die Ursache für die reichliche Entwicklung des Krebsstromas, die der Leber schliesslich ein cirrhotisches Aussehen verleiht, ebenso wenig aufzufinden ist, wie in vielen anderen Fällen von Krebs in anderen Organen.

Von sonstigen Unterschieden, die mein Fall gegenüber den meisten der bisher beschriebenen bietet, sei noch der Mangel des für Cirrhose massgebenden ätiologischen Momentes hervorgehoben, nämlich des Potatoriums.

Letzteres Moment ist in vielen Fällen, so zum Beispiel von Simmonds und von 2 Fällen Heukeloms hervorgehoben.

Damit hängt es auch wohl zusammen, dass einmal das männliche Geschlecht überwiegt, während mein Fall eine Frau betrifft, und dass weiterhin das Alter fast ausnahmslos über 40 Jahre ist, während das von mir beschriebene Präparat einer nur 37 Jahre alten Frau entstammt.

Am Schluss der Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. von Kahlden verbindlichst zu danken für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Unterstützung, die er mir bei Abfassung derselben in liebenswürdigster Weise zu teil werden liess, ebenso auch dem Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. Ziegler für das freundlichst übernommene Referat.